

INDICAZIONI DELLA COMMISSIONE REGIONALE DI BIOETICA PER LA
FORMULAZIONE DI LINEE GUIDA CON RIFERIMENTO ALL'INFORMAZIONE, ALLA
CONSAPEVOLEZZA E ALL'ASSENSO DEGLI UTENTI IN TEMA DI PROCREAZIONE
MEDICALMENTE ASSISTITA
(2 luglio 2002)

Premessa

Il Consiglio della Regione toscana, nella delibera del 15 novembre 2000, n. 242 in tema di *Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture pubbliche e private per l'esercizio delle attività sanitarie di procreazione medicalmente assistita – Integrazione della deliberazione del Consiglio regionale 26 luglio 1999, n. 221*, prevedeva, all'art. 2, la riserva di “approvare, con successivo atto, sentito il Consiglio Sanitario Regionale, specifiche linee guida, con riferimento all'informazione, alla consapevolezza e all'assenso degli utenti secondo le indicazioni successivamente fornite dalla Commissione Regionale di Bioetica”.

In adempienza al mandato conferitole dal Consiglio regionale, la Commissione regionale di bioetica, avvalendosi di un gruppo di lavoro appositamente costituito e della consulenza di esperti esterni, ha elaborato il presente documento nel quale sono contenute indicazioni per la predisposizione di linee guida atte a garantire l'informazione, la necessaria consapevolezza e l'assenso degli utenti relativamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita. L'informazione e il consenso da parte del cittadino agli interventi medici ai quali viene sottoposto, sono infatti elementi imprescindibili per la legittimità e la qualità della prestazione sanitaria: la specificità e l'importanza delle implicazioni etiche derivanti dall'accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita rendono particolarmente urgente fornire, a livello istituzionale, delle linee guida che uniformino e garantiscano la tutela del diritto del cittadino ad un coinvolgimento pieno e consapevole nel processo decisionale relativo alle scelte in materia di salute riproduttiva.

Scopo del documento

Scopo del documento è fornire una indicazione chiara e scientificamente fondata per l'elaborazione delle strategie utili per garantire una informazione di buona qualità per gli utenti che vogliano accedere a tecniche di procreazione medicalmente assistita. Le linee guida che ne deriveranno dovranno dunque essere considerate quali riferimenti basilari per l'attuazione dei protocolli

informativi in uso nei vari centri di procreazione medicalmente assistita, in quanto garanzia di indicazioni derivanti dal lavoro di esperti provenienti da diverse aree disciplinari e con acclarata esperienza in materia, oltre che frutto di un'attenta revisione sistematica della letteratura rilevante e pertinente.

Criteri adottati nella stesura delle linee guida

Per soddisfare l'obiettivo proposto per queste linee guida, ovvero, produrre una adeguata strategia informativa per gli utenti relativamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, si segnalano i seguenti criteri come indicatori imprescindibili di qualità ed eticità dell'informazione:

- accessibilità
- accuratezza
- appropriatezza
- disponibilità
- continuità di presentazione dell'informazione
- aggiornamento
- condivisione consapevole
- leggibilità
- comprensibilità
- coinvolgimento dei pazienti
- affidabilità
- informazione mirata
- obiettivi attesi in termini di diffusione dell'informazione e di grado di reale consapevolezza

Monitoraggio dell'applicabilità delle linee guida e loro revisione

La proposta delle linee guida per l'informazione, la consapevolezza e l'assenso degli utenti in tema di procreazione medicalmente assistita dovrà essere supportata dalla predisposizione di indicatori utili al monitoraggio della loro applicabilità per le differenti realtà assistenziali alle quali le linee guida fanno riferimento. Le linee guida dovranno inoltre essere sottoposte a revisione almeno ogni

due anni e comunque ogni qual volta verrà ritenuto utile in considerazione anche del rapido evolversi delle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

*** * ***

RACCOMANDAZIONI

Ambito di utilizzo e accesso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita

1. Ad ogni utente deve essere fornita palese nozione dell'autorizzazione regionale di cui deve essere obbligatoriamente dotata la struttura a cui sta facendo riferimento. All'utente deve inoltre essere messo a disposizione un elenco completo delle strutture pubbliche e private in cui si svolge attività di procreazione medicalmente assistita nel territorio regionale, elenco in cui siano anche indicate per ciascun centro le diverse tecniche accessibili.
2. L'utente deve essere reso edotto del fatto che le tecniche di procreazione assistita sono in effetti finalizzate al trattamento della infertilità e sono applicabili qualora non sia possibile ripristinare la infertilità naturale o rimuovere le cause della sterilità quando precedenti rimedi non abbiano avuto esito positivo. Deve essere chiarito che, laddove nella coppia sterile persista un residuo di fertilità spontanea, tali procedure trovano una corretta applicazione, in base all'età della donna e alla durata dell'infertilità, quando offrano possibilità di gravidanza superiori alla probabilità del concepimento spontaneo. E' comunque necessario informare l'utente del fatto che le tecniche di procreazione medicalmente assistita vanno inserite in un corretto processo diagnostico e terapeutico che abbia attentamente valutato le possibilità di fecondazione spontanea.
3. La opzione per la FIVET, in particolare, deve essere accompagnata da una certificazione che escluda di ogni altra possibile cura o di semplice inseminazione artificiale.
4. Chiara e ampia informazione deve essere data sul fatto che la FIVET può esser proposta solo in caso di "buona probabilità di impianto". Nella comunicazione informativa la opportunità del ricorso a tale tecnica deve inoltre essere correlata, per quanto riguarda le possibilità di successo, all'età della donna, alla durata dell'infertilità, alla pregressa anamnesi gravidica e al numero dei pregressi cicli di trattamento.

5. Nei casi in cui l'opzione terapeutica sia indirizzata alla adozione del trattamento con ICSI, la coppia deve essere informata del fatto che per questa tecnica, da poco praticata, non si hanno ancora disponibili dati sullo stato di benessere del bambino a lungo termine (i dati disponibili relativamente alla salute a breve termine dei nati con ICSI sono invece disponibili e rassicuranti).

Riservatezza dei dati

6. Agli utenti deve essere data informazione, controllandone la precisa comprensione, delle misure adottate dal centro per assicurare il più rigoroso sistema di registrazione e di protezione dei dati anagrafici e dei dati sensibili (relativi cioè al corredo genetico, alle condizioni di salute e alla vita sessuale).

Informazione e counselling

7. Ad ogni coppia dovrà essere assicurata l'offerta di un counselling adeguato che opererà attraverso colloqui anche separati con i due partner.
8. L'informazione e il sostegno mediante counselling debbono essere non solo preliminari al rilascio del consenso al trattamento, ma continuativi e assicurati in ogni fase della indagine e dell'iter terapeutico e dopo il suo completamento, al fine di sostenere una reale convinzione degli utenti, di prevenire e alleviare il significativo stress che le procedure comportano, nonché di aiutare la donna e la coppia ad accettare l'eventuale insuccesso.
9. L'informazione diretta alla coppia deve inoltre prevedere tutte le possibili alternative terapeutiche disponibili e applicabili nel caso in esame, comprese anche quelle tecniche di PMA che non sono praticabili nella struttura interpellata ma sono invece seguibili in altre strutture pubbliche e private, oltre che la modalità di esecuzione, i rischi e le complicanze connesse a tecnica. L'informazione deve comprendere anche un dettagliato preventivo della spesa.
10. L'informazione deve considerare e acclarare, oltre alle reali possibilità di successo (le percentuali statistiche derivate dalla letteratura scientifica e le percentuali di esito positivo relative all'esperienza specifica di ciascuna struttura), i possibili disagi, effetti collaterali e rischi connessi alle procedure di stimolazione ovarica e di prelievo degli ovociti, i rischi

generici e specifici della gravidanza, la possibilità e i rischi anche d'indole etico-giuridica di una gravidanza multipla.

11. L'informazione deve essere accompagnata da un documento illustrativo formulato con chiarezza e semplicità in modo da essere il più possibile facilmente comprensibile a persone di qualunque livello e provenienza culturale. Tale materiale illustrativo deve poter essere consultato dagli interessati anche in separata sede.
12. Nel caso che vengano proposti alla coppia test genetici, la offerta diagnostica deve essere corredata da specifica informazione scritta e da un intervento di counselling affidato ad un esperto di genetica.

Consenso informato

13. Il consenso della donna e del partner devono assumere il carattere di una dichiarazione autografa scritta e firmata che documenti il tipo e il grado dell'informazione ricevuta, l'accettazione delle tecniche proposte, la consapevolezza degli esiti positivi e negativi connessi al trattamento.
14. In particolare, il partner maschile della coppia deve essere consapevole che la propria paternità legale in caso di successo della FIVET sarà valida sotto ogni profilo etico-giuridico.
15. I centri dovranno essere tenuti a sottoporre i moduli per il consenso informato e le note illustrative da presentare agli utenti all'autorità regionale, che si avvarrà della Commissione regionale di bioetica.

*** * ***

ELEMENTI INFORMATIVO-CONOSCITIVI RELATIVI ALLE TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITE (PMA)

La Commissione regionale di bioetica ritiene di fondamentale importanza che a ciascuna persona che intenda avvalersi di tecniche di procreazione medicalmente assistita siano fornite anche le più corrette e comprensibili informazioni relative agli aspetti scientifico-pratici di tali tecniche. A tal proposito auspica che la Regione possa produrre, oltre alle linee guida, anche una agile pubblicazione informativa che possa soddisfare a tale scopo, con un linguaggio semplice ed accessibile. Nel documento che segue sono raccolte le nozioni che la Commissione ritiene debbano costituire il nucleo imprescindibile dell'informazione tecnico-scientifica per una adesione consapevole alle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Ambito di applicazione. Le tecniche di procreazione assistita sono finalizzate al trattamento della infertilità e sono applicate qualora non sia possibile ripristinare la fertilità spontanea o qualora i trattamenti atti a correggere o a rimuovere le cause della sterilità non abbiano avuto esito positivo.

Nel caso in cui nella coppia sterile persista un residuo di fertilità spontanea, tali procedure trovano una corretta applicazione, in base all'età della donna e alla durata dell'infertilità, quando offrano possibilità di gravidanza superiori alla probabilità del concepimento spontaneo. Esse vanno inserite in un corretto processo diagnostico e terapeutico che abbia attentamente valutato le possibilità di fecondazione spontanea.

Primo approccio. Il primo incontro con una coppia che presenti problemi di infertilità è un momento molto particolare e riveste una notevole importanza pratica per il successivo orientamento terapeutico. E' indispensabile che al primo colloquio siano presenti entrambi i partner, per identificare gli eventuali problemi esistenti e per verificare il tipo di rapporto all'interno della coppia stessa. Esistono comunque situazioni nelle quali risulta vantaggioso intervistare separatamente i due componenti della coppia per ottenere maggiori informazioni.

Completa la consulenza una visita ginecologica ed andrologica. In tale occasione vengono dati raccomandazioni di carattere generale riguardo abitudini voluttuarie o abusi di alcolici, eventuali programmi dietetici o altro che può emergere dalla visita .

A conclusione della consulenza, le coppie vengono invitate ad effettuare esami di routine preconcezionali oltre che specifici , sulla base di quanto emerso dall'anamnesi.

Diagnosi. La fase diagnostica è costituita da diversi esami di I° e di II° livello, di diversa invasività, che vengono richiesti ad entrambi i partner e che forniscono indicazioni che supportano lo specialista all'approccio alla coppia con infertilità. La scelta degli esami diagnostici da effettuare tiene conto di fattori di rilievo desunti dalla storia anamnestica della coppia e può avere una modalità di richiesta diversa da caso a caso;

Generalmente sono previsti i seguenti esami:

-nella partner femminile: la conferma dell'ovulazione con il livello del progesterone nella fase medio-luteinica, la valutazione della pervietà tubarica, la valutazione dello stato anatomico funzionale della pelvi attraverso un esame ecografico possibilmente transvaginale.

-nel partner maschile: due esami del liquido seminale

Una volta effettuato l'iter diagnostico o completato il trattamento medico specifico, la coppia viene invitata a un secondo colloquio con lo specialista per la decisione in merito all'orientamento successivo.

Procedure terapeutiche. Nell'ambito delle procedure terapeutiche è possibile suddividere quelle di primo livello, costituite dalle **inseminazioni omologhe** (Intrauterina, Intraperitoneale, Perfusioni Tubarica), e quelle di secondo livello che comprendono la **fecondazione in vitro** (FIVET) e la **iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo** (ICSI), che richiedono l'effettuazione del prelievo ovocitario e la fase della fecondazione extracorporea.

In entrambe le tecniche è previsto un trattamento farmacologico di stimolazione mediante gonadotropine a dosaggi personalizzati ed altri prodotti quali il progesterone per supportare la fase postovulatoria.

Durante la terapia di stimolazione con gonadotropine verranno eseguiti controlli ecografici allo scopo di misurare il diametro delle ovaie e dei follicoli. Generalmente all'ecografia viene associato un prelievo ematico per dosare il livello ormonale durante la terapia.

Generalmente il primo controllo viene effettuato intorno al 6-8° giorno dall'inizio della terapia di stimolazione con gonadotropine. I controlli verranno ripetuti ogni 2-3 giorni per monitorizzare l'andamento della crescita follicolare fino al raggiungimento di un diametro follicolare medio compatibile con la presenza di ovociti maturi (diametro medio 17-22 mm).

A questo punto verrà programmata la somministrazione dell'HCG che generalmente avviene dopo 12-14 giorni di terapia con gonadotropine. Qualora trattasi di FIVET e o ICSI è previsto il prelievo degli ovociti.

Il prelievo degli ovociti viene effettuato per via transvaginale sotto controllo ecografico. In pratica prevede l'aspirazione del liquido contenuto nei follicoli che si sono sviluppati durante la terapia di stimolazione. Sulla sonda ecografica transvaginale (normalmente utilizzata durante le ecografie) viene montato un ago che attraverso la vagina raggiunge l'ovaio e i follicoli. Il liquido aspirato viene controllato al microscopio dal biologo per ricercare l'ovocita.

Questa procedura rappresenta l'unico piccolo intervento dell'intero ciclo di trattamento. La durata del prelievo ovocitario è in media di 20-30 minuti e dipende anche dalla modalità di risposta al trattamento di stimolazione.

E' sufficiente una anestesia locale effettuata subito prima del prelievo. La procedura viene comunque monitorizzata da un medico anestesista che prima del prelievo effettuerà una premedicazione con Valium e atropina.

Nei due giorni successivi si verifica la fecondazione e la divisione embrionaria.

Generalmente il transfer viene effettuato 2-3 giorni dopo il prelievo ovocitario. Questa procedura non richiede nessuna preparazione e non è necessaria l'anestesia. In pratica verrà posizionato lo speculum per evidenziare il collo dell'utero e successivamente verrà introdotto un catetere sottile all'interno dell'utero per posizionare gli embrioni sul fondo uterino. Dopo l'effettuazione del transfer la donna deve rimanere distesa per circa un'ora. Al termine di questo periodo la paziente potrà andare a casa.

Effetti collaterali della terapia di stimolazione. Nella pratica clinica gli effetti indesiderati della terapia sono rappresentati dal rischio di insorgenza di una sindrome da iperstimolazione ovarica. Questa condizione è caratterizzata da un ingrossamento delle ovaie e la sintomatologia di accompagnamento è costituita da: nausea, vomito, dolenzia al basso ventre ed aumento di peso. Soltanto nella forma severa (che si verifica raramente, solo nel 0.3-1% dei casi) si verifica un peggioramento del quadro clinico dovuto allo stravasamento di liquido nella cavità addominale con possibili complicanze tromboemboliche e pertanto si richiede il ricovero in ambito ospedaliero per effettuare una terapia di supporto ed accertamenti di laboratorio. Il quadro è comunque reversibile e si risolve spontaneamente al ritorno del ciclo mestruale. Nel caso in cui si instauri una gravidanza il decorso clinico risulta più lento e può persistere (ma con graduale miglioramento della sintomatologia) fino al 3° mese di gravidanza.

Un altro "effetto collaterale" della terapia di induzione è rappresentato dalle gravidanze multiple che si verificano circa nel 20% dei casi e sono per lo più gemellari. Il monitoraggio ecografico della risposta ovarica consente comunque di individuare i casi più a rischio per gemellarità qualora si evidenzino una ottima risposta follicolare.

Altri effetti collaterali descritti in letteratura ma di scarso riscontro clinico sono rappresentati da cefalea, reazioni locali nel sito di iniezione e da rari casi di tromboembolia arteriosa.

La frequenza di aborto e di gravidanza extrauterina è paragonabile a quella riscontrata nelle pazienti con altri problemi di infertilità.

Elementi informativi conoscitivi sui test genetici nelle procreazione medicalmente assistita.

Numerosi dati della letteratura indicano che tra le cause dell'infertilità di coppia il fattore genetico è implicato in circa il 15% della popolazione maschile infertile e nel 10% della popolazione femminile.

Le alterazioni genetiche correlate con l'infertilità comprendono:

- alterazioni dei cromosomi, che possono interessare il numero o la struttura dei cromosomi, (Aneuploidie e riarrangiamenti dei cromosomi sessuali; Aneuploidie e riarrangiamenti strutturali degli autosomi - traslocazioni, inversioni, delezioni, inserzioni);
- alterazioni di singoli geni, quelli più frequentemente coinvolti sono: gene CFTR correlato a fibrosi cistica e ad azospermia ostruttiva, microdelezioni del cromosoma Y, mutazioni nei geni delle gonadotropine e relativi recettori, X fragile, Sindromi complesse.

E' da sottolineare inoltre che nella popolazione di coppie infertili che accedono ai programmi di PMA, oltre il 35% delle donne ha un'età ≥ 36 anni, quindi a maggiore rischio di aneuploidie.

E' quindi auspicabile che nell'iter diagnostico di una coppia infertile venga introdotta una consulenza genetica, ovvero un "*processo di comunicazione che concerne i problemi umani legati all'occorrenza, o al rischio di ricorrenza, di una patologia genetica di una famiglia*" (Committee on Genetic Counseling, 1975), mirata sia alla ricerca delle possibili cause genetiche dell'infertilità che alle problematiche specifiche legate ad un programma riproduttivo (familiarità per malattie genetiche, rischio legato ad origine etnica o regionale).

Nelle linee guida per i test genetici il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie- (Consiglio dei Ministri) dichiara che "*la consulenza genetica deve essere parte integrante dei test genetici*", quindi la richiesta di test genetici deve essere preceduta da una consulenza genetica. In questa ottica, la consulenza genetica diventa necessaria nel momento in cui si deciderà di sottoporre la coppia infertile a qualsiasi indagine di ordine genetico.

La predittività dei test genetici. La determinazione del cariotipo (l'insieme dei cromosomi di un individuo) costituisce una indagine importante in quanto permette di evidenziare eventuali anomalie cromosomiche, sia numeriche (quali trisomie, monosomie e presenza di un marcatore), che strutturali (traslocazioni, delezioni, duplicazioni ed inversioni). Tale indagine si effettua sia sulle

cellule fetali (diagnosi prenatale) sia sui linfociti (diagnosi postnatale). L'osservazione al microscopio dei preparati opportunamente colorati è sufficiente per evidenziare ed identificare tali anomalie. In alcuni casi è necessario eseguire un'ulteriore analisi, per studiare nei dettagli l'anomalia in questione. Questa tecnica prende il nome di ibridazione *in situ*. Conseguentemente si avrà un prolungamento dei tempi dell'analisi che potrebbe rendere necessario un ulteriore prelievo di tessuto diverso da quello in esame. L'analisi dell'intero corredo cromosomico non è in grado di evidenziare la presenza di geni difettosi. Pertanto, per la diagnosi di malattie geniche dovranno essere utilizzate tecniche molecolari per lo studio del DNA.

Nell'ultimo decennio l'analisi del DNA ha cominciato a rappresentare una metodologia valida sia nel laboratorio clinico, sia nella diagnostica di un numero sempre maggiore di malattie genetiche. Soprattutto nel campo dei disordini monofattoriali, come le talassemie, la fibrosi cistica, la distrofia muscolare e le emoglobinopatie, le tecniche della biologia molecolare si sono rivelate vincenti. Il numero delle malattie genetiche identificabili mediante l'analisi del DNA cresce parallelamente alla determinazione di nuovi geni malattia. Il metodo di scelta per la diagnosi di molte malattie genetiche è attualmente la PCR, soprattutto per i suoi vantaggi di accuratezza e sensibilità. La medicina molecolare ha introdotto nella pratica clinica una nuova forma di prognosi, basata sulla possibilità di identificare i geni della suscettibilità. Ciò aumenta le capacità di allertare il paziente potenziale che ad un certo momento della sua esistenza, con una certa probabilità o quasi con certezza, si ammalerà di una malattia di maggiore o minore gravità. Tuttavia la porzione principale del percorso, che divide il genotipo dal fenotipo, non è ancora stata decifrata e sono necessari ulteriori indagini per comprendere le implicazioni di questi test sulla prognosi e il loro peso nella complessità biologica.

Sviluppi futuri e implicazioni etiche. Non appena questi dati si renderanno disponibili, la definizione della prognosi, basata su una predizione statistica, cederà il passo ad una informazione accurata, veritiera ed individualizzata. Questa è una delle sfide principali della medicina molecolare nei prossimi anni. Tuttavia è stato ipotizzato che le crescenti possibilità di analisi dei geni della suscettibilità alle malattie comuni spingerà nel mondo della medicina milioni di persone che non hanno nessuna esperienza delle malattie. Se da un lato, una parte di loro trarrà beneficio dalle informazioni ricevute e sarà indotto ad attivare programmi di prevenzione, molti altri saranno spinti nella classe dei cosiddetti *unpatient*. Questo termine è stato utilizzato per identificare persone che non sono pazienti, nel senso non stanno ricevendo nessuna cura, e neppure non-pazienti, nel senso che non sono esenti da tutte le condizioni medicalmente rilevanti. Si tratta, di fatto, di soggetti che rientrano in una nuova categoria di persone, che attendono o scrutano ogni possibile sintomo di malattia, organizzano la loro esistenza attivando programmi di monitoraggio clinico e di laboratorio

e alcuni di loro diventeranno "malati immaginari" e svilupperanno sintomi psicosomatici. La medicina molecolare si trova perciò nella necessità di riconsiderare la natura dei benefici e degli abusi prodotti dalla rivoluzione genetica.

* * *